

Het geheim van de ontaarde crypt

Citation for published version (APA):

Blijham, G. H. (1990). *Het geheim van de ontaarde crypt*. Rijksuniversiteit Limburg.
<https://doi.org/10.26481/spe.19900629gb>

Document status and date:

Published: 29/06/1990

DOI:

[10.26481/spe.19900629gb](https://doi.org/10.26481/spe.19900629gb)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Het Geheim van de Ontaarde Crypt

**Rede, uitgesproken bij de aanvaarding
van het ambt van Hoogleraar in de
Inwendige Geneeskunde, in het bijzonder
de Medische Oncologie, aan de
Rijksuniversiteit Limburg te Maastricht
op vrijdag 29 juni 1990**

door

Dr. G.H. Blijham

1990 年 10 月 10 日 第 10 次 会议 决定

经 1990 年 10 月 10 日 第 10 次 会议 决定
由 1990 年 10 月 10 日 第 10 次 会议 决定
由 1990 年 10 月 10 日 第 10 次 会议 决定
由 1990 年 10 月 10 日 第 10 次 会议 决定
由 1990 年 10 月 10 日 第 10 次 会议 决定

1990

1990 年 10 月 10 日

Voorwoord

Wie een intreedende voorbereidt, raakt spoedig in het ongerede. Te talrijk en verscheiden zijn de eisen, die aan het product gesteld worden. De rede moet getuigen van de geleerdheid van de nieuwbakken hoogleraar, een indruk geven van het belang van het vakgebied, de aandacht trekken van collegae en journalisten en ook nog begrijpelijk zijn voor een niet ingewijd publiek. In zijn chef d'oeuvre "De Kapellekensbaan" vraagt Louis Paul Boon aan één van zijn personages, de kantieke schoolmeester, een oordeel over zijn roman. De kantieke schoolmeester antwoordt Boon: "Wat er in Uw boek ontbreekt, is wat er teveel in staat." Inderdaad, teveel willen zeggen leidt tot nietszeggendheid. Er moet een keuze worden gemaakt en daarvan wil deze inleiding een korte verantwoording zijn. Ik heb ervoor gekozen met deze rede een globale indruk te geven van het soort problemen, dat een internist met oncologische specialisatie in 1990 bezighoudt. Voor de illustraties, die nodig zijn om deze problemen handen en voeten te geven, zal ik mij beperken tot één tumorsoort, kanker van de dikke darm. Bij het zoeken naar een geschikte vorm om deze problemen te ordenen viel mij de analogie tussen oncologie en criminaliteit op. Tumoren worden vaak als moordenaars van binnen uit gevoeld, genezen patienten ondervinden problemen die ook van slachtoffers van misdaden bekend zijn en academische internist-oncologen paren, net als goede speurders, compassie aan nieuwsgierigheid. Dit alles heeft geleid tot het misdaadverhaal waaruit ik U vanmiddag ga voorlezen en dat getiteld is: "Het Geheim van de Ontaarde Crypt", een speurtocht naar voorkomen, ontstaan en behandeling van kanker van de dikke darm.

Hoofdstuk I. De Misdaad.

In Nederland stierven in 1987 4297 mensen aan kanker van de dikke darm. Daarvan hadden 1046 patienten een rectumcarcinoom, dat wil zeggen een tumor van de laatste 10 cm van de dikke darm en 3251 een carcinoom van het veel langere, hoger gelegen gedeelte van de dikke darm, het colon. Deze sterfte betekent 3,5% van de totale sterfte in dat jaar, met andere woorden kanker van de dikke darm is verantwoordelijk voor 1 op de 30 sterfgevallen. Ter vergelijking is het interessant te weten, dat in 1987 136 personen door moord, 1616 personen door zelfmoord en 1488 personen door verkeersongevallen de dood vonden. Dikke darm kanker draagt dus meer aan de jaarlijkse sterfte bij dan criminaliteit en verkeer gezamenlijk. Van alle tumoren is het colorectale carcinoom de tweede in sterfte en voorkomen na longkanker. Van de nieuwe gevallen van kanker bestaat

13% uit dikke darm kanker; van de sterfte aan kanker wordt 12% door deze tumor veroorzaakt. De genezingskans van dikke darm kanker komt kennelijk met de genezingskans van kanker in het algemeen overeen en bedraagt dus ongeveer 50%. Tenslotte is nog van belang te vermelden, dat kanker van de dikke darm toeneemt. Omgerekend naar een bevolking van 100.000 mensen met gemiddelde leeftijdsopbouw steeg de sterfte door dikke darm kanker in Nederland tussen 1980 en 1987 van 25,5 naar 29. Dit is een stijging met 14% in 7 jaren, dus met 2% per jaar. Er is dus alle aanleiding kanker van de dikke darm als oorzaak van ziekte en sterfte serieus te nemen.

Hoofdstuk II. De Slachtoffers.

Kanker van de dikke darm is niet direct dodelijk, zoals een hartaanval dat kan zijn. Toch zijn er uiteindelijk slachtoffers en wel diegenen, bij wie de tumor zich bij ontdekking al zover heeft uitgebreid of uitgezaaid, dat genezing met chirurgie of radiotherapie niet meer mogelijk is. Jarenlange speurtochten naar methoden om de tumor ook in de uitgezaaide fase aan te pakken, zijn vruchteloos gebleken. Kanker van de dikke darm is bijna niet gevoelig voor behandeling met cytostatica. De meeste activiteit wordt gezien van de anti-metabooliet 5-fluorouracil, afgekort 5FU. Daarmee kan bij ongeveer 10% van de patiënten met colorectaal carcinoom een verkleining van de tumor met minstens 50% worden bereikt, die echter in het algemeen van korte duur is en niet of nauwelijks tot verlenging van het leven leidt. Een grote serie nieuwe cytostatica en combinaties van cytostatica is geprobeerd, echter zonder succes. In deze situatie, die veel internist-oncologen terecht pessimistisch heeft gestemd over hun rol bij de behandeling van patiënten met colorectaal carcinoom, lijkt nu verandering te komen.

5FU is een cytostaticum met een ingewikkeld en veelvoudig werkingsmechanisme. Dat biedt aanknopingspunten om te trachten de effectiviteit te versterken door combinaties te ontwerpen met middelen, die het werkingsmechanisme van 5FU beïnvloeden zonder zelf antitumor activiteit te bezitten. Vier van deze zogenaamde modulators zijn in meer of mindere mate bij patiënten werkzaam gebleken: leucovorin, methotrexaat, PALA en interferon.

Kanker van de Dikke Darm : Chemotherapie met Fluorouracil en Modulatoren

<u>modulator</u>	<u>verkingsmechanisme</u>	<u>response</u>	<u>overleving</u>
leucovorin	verhoging affiniteit van TS voor PdUMP	30%	verlengd
methotrexaat	accumulatie van PRPP	25%	verlengd?
PALA	remming de novo pyrimidine synthese	40%	?
interferon	remming opname thymidine in DNA	30%	?

bronnen: Einhorn, JCO 1989; Blijham, Straatsburg 1989; ASCO 1990;
Ernststoff, JCO 1989.

Wellicht de bekendste combinatie is die van 5FU met het gereduceerde folaat leucovorin. Met deze combinatie wordt bij 1 op 3 à 4 in plaats van 1 op 10 patiënten een positief effect gezien en dit effect leidt tot een verlenging van de gemiddelde levensverwachting met enkele maanden. In één van de studies is ook een verbetering van de kwaliteit van leven vastgesteld. Methotrexaat verhoogt eveneens de effectiviteit van 5FU en in een Europese studie lijkt zich tevens een verlenging van de overleving af te tekenen. Van combinaties met PALA en interferon zijn nog geen vergelijkende studies met 5FU alléén bekend. In niet-vergelijkend onderzoek is van de PALA-5FU combinatie een activiteit van ongeveer 40% vastgesteld. In Europees verband bestaan voornemens met deze combinatie een vergelijkende studie te starten. Het aanvankelijk enthousiasme over de interferon-5FU combinatie is wat getemperd, nu tijdens de bijeenkomst van de American Society for Clinical Oncology in mei 1990 3 studies zijn gerapporteerd, waarin bij ongeveer 30% in plaats van de eerst gemelde 80% van de patiënten duidelijke afname van de tumor kon worden vastgesteld.

Met deze resultaten, hoe belangwekkend ook, is het probleem dikke darm kanker verre van opgelost. In feite sterven nog alle patiënten met naar andere organen uitgezaaide ziekte met uitzondering van die enkelen, bij wie operatieve verwijdering van 1 of enkele levermetastasen mogelijk is. De bijdrage van chemotherapie aan het bestrijden van de misdaad, die ik het Geheim van de Ontaarde Crypt heb genoemd, is dus nihil, maar is daarmee chemotherapie ook als vorm van slachtofferhulp, als palliatieve therapie, zonder waarde? Over dit punt, een vaak terugkerend onderwerp van discussie van internist-oncologen met collegae, alternatieve genezers en soms ook politici, wil ik enkele opmerkingen maken.

In de eerste plaats blijkt uit getallen van het Centraal Bureau voor de Statistiek, dat tweederde van de patiënten, die aan dikke darm kanker overlijden, ouder is dan 70 jaren. Dikke darm kanker is een ziekte van de oudere mens. Dat staat in schril contrast met het feit, dat klinische studies naar effecten van chemotherapie vaak beperkt worden tot patiënten jonger dan 70 jaren. In feite ontbreekt ons dus essentiële informatie om de plaats van de nieuwe vormen van palliatieve therapie goed te bepalen. Naar mijn oordeel dient klinisch onderzoek van chemotherapie bij oudere patiënten te worden gestimuleerd, bijvoorbeeld door de Europese organisatie op dit terrein, de EORTC, of door de Commissie Klinisch Vergelijkend Onderzoek, CKVO, van de Nederlandse Kankerbestrijding.

In de tweede plaats is de kwaliteit van leven tot nu toe onvoldoende als maat voor de effecten van palliatieve chemotherapie in studies betrokken. Daarbij pleit ik niet voor het afnemen van lange vragenlijsten over alle denkbare menselijke functies, maar aan simpele zelf in te vullen enquêtes, waarmee een indruk wordt verkregen over de mate van mobiliteit, zelfredzaamheid, sociale activiteit, stemmingsproblemen en pijn. Onderzoeksresultaten zoals nu bekend suggereren, dat chemotherapie juist op de kwaliteit van leven een gunstig effect kan hebben. Indien dit op grotere schaal kan worden vastgesteld, kan veel vooroordeel en subjectiviteit uit de genoemde discussie over palliatieve chemotherapie worden verwijderd.

In de derde plaats moet het me van het hart, dat als de twee vorige opmerkingen betrekking hebben op tekortkomingen in ons eigen speurwerk, de internist-oncologen tegelijkertijd moeten worden gecompimenteerd met de zorgvuldigheid en discipline, waarmee zij trachten hun handelen een objectieve basis te geven. Dit staat in schril contrast met de absoluut ongefundeerde claims van tal van alternatieve geneeswijzen en hun beoefenaars. Nog erger is, dat de staatssecretaris recent een erkend en beezen ineffectief geneesmiddel voor vergoeding heeft gehandhaafd, omdat zoveel patienten eraan zouden hechten. Ik acht een dergelijk besluit beledigend voor alle klinisch onderzoekers, die met behulp van zorgvuldige studies proberen aan een rationeel geneesmiddelengebruik bij te dragen.

Met deze 3 opmerkingen kom ik aan de vraag, wat op dit moment de rol van chemotherapie is bij patienten met niet-operabele vormen van dikke darm kanker. Ongetwijfeld is er meer reden dan enkele jaren geleden om chemotherapie te overwegen. Verkleining van tumor en verlichting van klachten zijn realistische resultaten, zij het nog steeds bij een minderheid van de patienten. Daartegenover staan relatief weinig bijwerkingen, vooropgesteld dat de behandeling wordt ingesteld en begeleid door terzake kundigen. Patienten met uitgezaaide stadia van kanker van de dikke darm dienen anno 1990 voor overleg in multidisciplinaire oncologiebesprekingen en, na zorgvuldige afweging van voor en tegen, voor palliatieve chemotherapie in aanmerking te komen.

Hoofdstuk III. Motieven.

Elke misdaad heeft een motief. Bij het oplossen van een misdaad is het zoeken naar het motief een belangrijk onderdeel om inzicht te krijgen in karakter en werkwijze van de dader en potentiële nieuwe slachtoffers tijdig te kunnen waarschuwen. Zoeken naar het motief wordt door Fransen wel aangeduid als: "chercher la femme", maar in geval van kanker van de dikke darm zullen we de zaak toch wat breder moeten aanpakken. Wat hebben de slachtoffers gemeen, wat zijn kenmerken van de individuen, die kanker van de dikke darm ontwikkelen.

Op epidemiologische gronden wordt reeds lang vermoed, dat bepaalde aspecten van de voeding samenhangen met de kans op het ontwikkelen van kanker van de dikke darm. Deze vermoedens komen onder andere voort uit observaties, dat deze

tumorsoort bij Afrikaanse volkeren minder vaak voorkomt dan in de Westerse wereld. Het dieet van deze volkeren is rijk aan vezel en arm aan vet, eigenschappen die tegengesteld zijn aan het Westers dieet. Een groot aantal studies zijn daarna gevolgd, waarbij kenmerken van voeding en kans op dikke darm kanker zijn bestudeerd door vergelijking tussen landen, tussen 2 streken of 2 bevolkingsgroepen in één land of tussen patiënten met en controles zonder kanker van de dikke darm. Dit zijn moeilijke studies. Van grote aantallen mensen moet zo exact mogelijk informatie over zo iets complex als onze voeding worden verkregen. Selectie bias en misclassificatie liggen op de loer; tal van voedingsbestanddelen zijn in meer of mindere mate aan elkaar gekoppeld, hetgeen de interpretatie van gevonden verbanden bemoeilijkt. Van alle speurders, die zich met het Geheim van de Ontaarde Crypt bezighouden, is de epidemioloog wel het minst te benijden.

Kanker van de Dikke Darm : Voeding

	<u>aantal studies</u>	<u>vel</u> <u>effect</u>	<u>geen</u> <u>effect</u>	<u>odds ratio</u>
vezel	13	11	2	0.58 (0.51-0.66)
groenten	13	11	2	0.48 (0.41-0.57)
fruit	12	4	8	-
caroteen	6	2	4	-

bron: Trock et al, JNCI 1990; 82: 650-661.

Eén van de meest gangbare hypothesen op het gebied van de relatie tussen voeding en kanker van de dikke darm betreft de inname van vezels. Recent is een overzicht verschenen van alle studies, waarin de inname van vezel is bestudeerd in relatie tot kanker van het colon. De resultaten laten zien, dat een royale inname van vezels een beschermend effect heeft; het risico op coloncarcinoom neemt met ongeveer 40% af. Het eten van veel groenten geeft een soortgelijke bescherming. Onduidelijk is, of dit effect alleen van de vezels in groenten afkomstig is, danwel dat zich in groenten nog een ander beschermend bestanddeel bevindt. Van fruit, een bron van vitamine C en caroteen, een voorstadium van vitamine A, zijn in deze meta-analyse geen beschermende effecten gevonden.

Hoe kunnen wij ons het verband tussen de consumptie van vezels en het ontstaan van dikke darm kanker het beste voorstellen? Vezels zijn slecht verteerbaar en komen grotendeels onveranderd in de dikke darm terecht. Zij vergroten daar het volumen van de darminhoud en versnellen de passage. Eén van de hypothesen kan dus zijn, dat zich in de darminhoud kankerverwekkende stoffen bevinden, die door het eten van vezels worden verdund en sneller uitgescheiden. Uit experimenten met proefdieren is bekend, dat een aantal stoffen, die zich normaal in onze dikke darm bevinden, het ontstaan van kanker kunnen bevorderen. Daartoe behoren vetzuren, die eventueel via de gal uit de voeding afkomstig zijn, secundaire galzuren, die uit de gal ontstaan en fecapentaënen, die door de bacteriën van de darm worden geproduceerd. De eventuele bijdrage van elk van deze stoffen aan het ontstaan van dikke darm kanker bij de mens is onbekend.

Het vezelverhaal leidt tot 2 conclusies. De eerste is, dat het slijmvlies van de dikke darm kennelijk van binnenuit blootgesteld is aan kankerverwekkende invloeden. De vraag is dan gerechtvaardigd, of als gevolg daarvan in dit slijmvlies afwijkingen zijn vast te stellen in een fase, die voorafgaat aan het ontstaan van kanker. Op deze vraag kom ik terug. De tweede conclusie is, dat een verhoogde consumptie van vezels of vezelrijke voeding een beschermend effect heeft op het ontstaan van dikke darm kanker en de kans hierop met bijna de helft kan verminderen. Deze bevinding zou, veel meer dan nu het geval is, kunnen leiden tot preventieve actie. Ik pleit er niet voor, dat via verbodsmaatregelen de mens ontdaan wordt van de mogelijkheid risico's te lopen. Leven is risico nemen, vrijheid is de eigen risico's te mogen kiezen. Maar kiezen betekent kennis en daaraan ontbreekt het vaak. Ik zou er een lans voor willen breken, dat op verpakte voeding als brood, andere graanproducten, blikgroenten, diepvriesmaaltijden etc. het gehalte aan vezels wordt aangegeven en wel als percentage van de dagelijkse hoeveelheid, die op epidemiologische grond als beschermend wordt beschouwd. Ik kan daar vandaag nog aan toevoegen, dat de Nederlandse Kankerbestrijding een grote voorlichtingscampagne in voorbereiding heeft, waarbij via de bakkerswinkels kennis over gezonde voeding, in het bijzonder over vezels, wordt verspreid.

Hoofdstuk IV. Nog Meer Motieven.

Voor het ontstaan van dikke darm kanker zijn niet alleen omgevingsfactoren, in het bijzonder voeding, van belang. Recent onderzoek heeft duidelijk gemaakt, dat

dikke darm kanker zijn slachtoffers tevens met name kiest onder mensen met een bepaalde erfelijke aanleg. Alvorens hierop in te gaan, is het van belang te vermelden, dat een kwaadaardige tumor van de dikke darm in bijna alle gevallen wordt voorafgegaan door en ontstaat in een goedaardig gezwel, de adenomateuze poliep. Poliepen komen veel vaker voor dan carcinomen, verraden zich vaak door verlies van bloed met de ontlasting en kunnen meestal eenvoudig met behulp van endoscopie worden verwijderd.

Reeds lang zijn families bekend, waarin uitzonderlijk vaak poliepen en kanker van de dikke darm voorkomen. Bij het bestuderen van deze families zijn vier ziektebeelden gevonden. In twee daarvan, de familiäre polyposis coli en het syndroom van Gardner, ontwikkelen de patiënten duizenden poliepen, waarvan altijd enkele zullen ontaarden tot een kwaadaardig gezwel. Bij het syndroom van Gardner komen bovendien ook buiten de dikke darm erfelijke afwijkingen voor. De beide ziekten zijn nauw verwant en het gen, dat ervoor verantwoordelijk is, bevindt zich op de lange arm van chromosoom 5. De twee andere familiäre vormen van dikke darm kanker kenmerken zich niet door het voorkomen van veel poliepen en heten derhalve de nonpolyposis colon kanker syndromen. De 2 vormen hiervan lijken eveneens erg op elkaar, maar in het tweede type komen ook andere vormen van kanker vaker dan normaal voor. Het gen voor deze erfelijke vormen van kanker is nog niet gevonden.

Kanker van de Dikke Darm : Erfelijkheid bij Niet-Familiäre Vormen

	familie	echtgeno(o)t(e)
	(n=407)	(n=263)
voorkomen van dikke darm kanker	4%	2%
voorkomen van adenomateuze poliepen	19%	12%
voorkomen van hyperplastische poliepen	26%	28%

bron: Cannon-Albright et al, NEJM 1988; 319: 533-537.

Deze erfelijke vormen van dikke darm kanker, hoewel biologisch interessant, zijn zeldzaam en voor de klinische praktijk niet erg belangrijk. Veel belangrijker is, dat er nu aanwijzingen zijn voor een erfelijke factor bij het ontstaan van de meeste, zo niet alle dikke darm kankers. Deze aanwijzingen

komen onder andere van een groep creatieve onderzoekers uit de Amerikaanse staat Utah. Zij vroegen familieleden van patienten met een poliep om endoscopisch te worden onderzocht op de aanwezigheid van poliepen in het laatste deel van de dikke darm. De partners van deze familieleden kregen hetzelfde verzoek en dienden als controles met een althans in belangrijke mate overeenkomstige levensstijl en voeding. Negentig procent van de mogelijke kandidaten, dat is 670 personen uit 34 families, reageerde positief. Adenomateuze poliepen werden bij 19% van de familieleden en bij 12% van de aangetrouwde familie aangetroffen. Hyperplastische poliepen, die niet als voorstadium van kanker worden beschouwd, kwamen in beide groepen even vaak voor. Op basis van de familiegegevens kon waarschijnlijk worden gemaakt, dat poliepen bijna altijd ontstaan in personen met een erfelijk bepaalde vatbaarheid daarvoor. Deze erfelijke aanleg blijkt voorts aanwezig bij ongeveer 1 op de 5 bewoners van Utah. Wat dit precies betekent voor de erfelijkheid van dikke darm kanker moet verder worden onderzocht.

Deze bevinding heeft belangrijke gevolgen. Er kan gezocht worden naar het vatbaarheidsgen voor dikke darm poliepen, naar de effecten daarvan op het slijmvlies en naar de wijze, waarop dit gen met omgevingsfactoren samenwerkt bij het uiteindelijk ontstaan van kanker. Onderzoek heeft inmiddels uitgewezen, dat het op het oog normale dikke darm slijmvlies van mensen met poliepen een verhoogde delingsactiviteit vertoont. Deze toestand kan bij proefdieren ook worden bereikt door ze te voederen met een zogenaamd Westers dieet, dat rijk is aan vet en arm aan kalk. Erfelijke aanleg en omgevingsfactoren lijken dus in dezelfde richting te werken, namelijk naar een toestand van hoge celdelingsactiviteit. Hoe dit in verband staat met de vorming van poliepen en carcinomen is nog onbekend en onderwerp van onderzoek.

Intussen heeft het erfelijkheidsonderzoek wel praktische consequenties. Poliepen van de dikke darm komen kennelijk bij een groot deel van de bevolking bijna nooit en bij een klein deel van de bevolking relatief vaak voor. Directe familieleden van patienten met een poliep of een carcinoom hebben een aanzienlijke kans tot de laatste groep te behoren. Het verdient overweging deze personen aan te bieden in een screeningsprogramma te worden opgenomen.

Hoofdstuk V. Nogmaals de Slachtoffers.

Onderzoek naar motieven leidt tot suggesties voor preventie. Preventie is echter een lange weg en het klinisch speurwerk naar betere hulp aan de slachtoffers van nu mag er niet voor worden stilgelegd. Dit is dan ook niet gebeurd en het heeft zelfs tot een opzienbarend succes geleid.

Patienten, die voor coloncarcinoom zijn geopereerd en bij wie tumorcellen in de lymfklieren van de dikke darm zijn gevonden, hebben een kans van 40% à 50% genezen te zijn. Bij de overige 50% à 60% komt de tumor terug, hetzij in de buurt van het operatiegebied, hetzij in de vorm van uitzaaiingen naar elders, met name de lever. Op goede gronden wordt aangenomen, dat deze uitzaaiingen in microscopische vorm al aanwezig zijn op het moment van de operatie. Dit leidt tot de gedachte deze patienten direct na de operatie met cytostatica te behandelen met de bedoeling deze microscopische uitzaaiingen te doden, voordat ze tot grotere uitzaaiingen zijn uitgegroeid. Hiervan weten we immers, dat ze niet meer te genezen zijn.

Kanker van de Dikke Darm : Adjuvante Therapie met FU-Levamisol

	<u>controle</u>	<u>nabehandeling</u>
aantal patienten	315	304
aantal recidieven	155	103
berekende recidiefkans		
na 3½ jaar	53%	37%
aantal overledenen	114	78
berekende sterfkans		
na 3½ jaar	45%	29%

Dukes' C patienten met coloncarcinoom.

bron: Moertel et al, NEJM 1990; 322: 352-358.

Bij dikke darm kanker heeft deze zogenaamde adjuvante therapie bij gebrek aan bewezen effectiviteit geen ingang gevonden. Daarin zal op basis van de resultaten van een Amerikaanse studie verandering moeten komen. In deze studie werd de helft van de patienten met tumor-bevattende lymfklieren na de operatie

gedurende 1 jaar behandeld met een combinatie van 5FU en levamisol; de andere helft kreeg geen nabehandeling. Na gemiddeld 3 jaren was bij 37% in plaats van 53% van de patienten de ziekte teruggekeerd. Op basis van deze getallen lijkt het genezingspercentage van dit stadium van coloncarcinoom met ongeveer één derde te kunnen worden vergroot.

Wat betekent dit voor de Nederlandse situatie? Per jaar zijn ongeveer 6000 patienten met coloncarcinoom te verwachten. Hiervan heeft ongeveer 30% bij operatie tumor-bevattende lymfklieren. Er zijn dus per jaar ongeveer 2000 patienten met dit stadium, van wie zonder nabehandeling met 5FU en levamisol ongeveer 40% (dat is 800) en met deze nabehandeling ongeveer 55% (dat is 1100) genezen zouden worden. Met andere woorden, ongeveer 2000 patienten moeten behandeld worden om 300 patienten extra te genezen. De overige 1700 patienten krijgen deze nabehandeling zonder er baat bij te hebben, hetzij omdat ze toch al genezen zijn (800), hetzij omdat ze ondanks de nabehandeling niet genezen worden (900). Met deze getallen zijn de ingrediënten van het medisch dilemma aangegeven: 300 mensenlevens gered en 1700 zinloze behandelingen, die wel met bijwerkingen als misselijkheid, braken, ontstoken slijmvliezen en haaruitval gepaard kunnen gaan.

Er is ook een financieel dilemma. Er zijn flinke kosten verbonden aan 50 poliklinische infusies van 5FU, tabletten levamisol, poliklinische controle van bijwerkingen en behandeling van complicaties. Een voorzichtige schatting leert, dat dit voor 2000 patienten met de huidige tarieven best eens op 30 miljoen gulden per jaar kan uitkomen. Dit betekent dan, dat elke extra genezing wordt bereikt voor een bedrag van 100.000 gulden.

Ik heb de voorgaande berekeningen met opzet in detail uitgevoerd, omdat de resultaten ervan een goede indruk geven van de problemen, waarmee vooruitgang in medische kennis en techniek gepaard gaat. Duidelijk is, dat daarbij tegenover iedere winst kosten staan, zowel medisch als financieel. Betere kwantificering van deze winst en verlies rekeningen is zeker nodig en wordt onder andere nagestreefd door investeringen, van de zijde van de Overheid en van de Ziektekostenverzekeraars, in het programma Ontwikkelingsgeneeskunde. Daarbij passen wel enkele opmerkingen.

De eerste opmerking is, dat dit programma tot nu toe helaas geen aansluiting heeft kunnen vinden bij de bestaande onderzoekstructuur in de klinische oncologie. Vergelijkend onderzoek van geneesmiddelen, maar ook van andere vormen van behandeling als chirurgie en radiotherapie, wordt al jaren in Europees of nationaal verband verricht onder auspiciën van de EORTC en de Commissie Klinisch Vergelijkend Onderzoek van de Nederlandse Kankerbestrijding. Het hoge niveau van dit onderzoek in Nederland is mede het gevolg van de in de afgelopen 10 jaren opgebouwde infrastructuur voor dataverwerking en -verwerking. Bij de 9 integrale kankercentra en de 2 kankerinstellingen zijn daartoe data managers aangesteld, die de trait d'union vormen tussen de behandelend arts en zijn dossier enerzijds, de coördinator van de studie anderzijds. Deze infrastructuur wordt op dit moment geheel gefinancierd door de Nederlandse Kankerbestrijding, die de Overheid tot nu toe niet bereid heeft gevonden daaraan een bijdrage te leveren. Het is curieus, dat een Overheid, die ons wel wil opzadelen met een tamelijk bizar voorstel om de prijs van geneesmiddelen te reduceren, zo weinig geïnteresseerd is in de zin en onzin van het voorschrijven daarvan, dat voor dit unieke systeem van oncologisch data management uit de miljoenen voor Ontwikkelingsgeneeskunde of op andere wijze geen geld kan worden gereserveerd. Samenwerking tussen de Commissie Ontwikkelingsgeneeskunde en de Commissie Klinisch Vergelijkend Onderzoek van de Nederlandse Kankerbestrijding kan deze impasse wellicht doorbreken.

Een tweede opmerking is, dat exacte berekeningen van winst en verlies, medisch en financieel, ons nooit zullen ontslaan van de verplichting uiteindelijk ethische of politieke oordelen te vellen. Hoeveel is een mensenleven waard, in medische zin als we denken aan bijwerkingen en overlast en in financiële zin, als we denken aan de kosten per genezen patient in relatie tot andere behoeften van de maatschappij. Wie moet bij deze belangrijke dilemma's het oordeel vellen?

Wat betreft het medisch dilemma gaat het om kansen van individuen. In ons voorbeeld: nabehandeling betekent voor een patient 15% kans op winst (genezen in plaats van overleden) en 85% kans op verlies (bijwerkingen). Is dit acceptabel en wie bepaalt dat? Naar mijn oordeel kan de medische acceptabiliteit in laatste instantie alleen door arts en patient gezamenlijk worden vastgesteld. Hoe zij dit doen, hoeveel en welke woorden zij daarbij

gebruiken, welke overwegingen daarbij de doorslag geven; deze zaken behoren tot het domein van de arts-patient relatie. Overleg tussen en met deskundigen, consensus-afspraken en protocollering in het kader van bijvoorbeeld de integrale kankercentra kunnen en zullen daarbij een in belang toenemende rol spelen zonder echter de subjectiviteit van de individuele beslissing geheel te kunnen vervangen.

Het financiële dilemma gaat om afwegingen van kosten tegen andere kosten in de gezondheidszorg en daarbuiten. In ons voorbeeld is hier de vraag, of 100.000 gulden per patient acceptabel is en wie dat bepaalt. Deze vraag is heden ten dage in duizend en één vermommingen terug te vinden. Ik geef U over dit complexe probleem enkele persoonlijke gedachten. Mensen hechten meer dan aan enig ander aspect van het leven aan de gezondheid van zichzelf en hun naasten, zo is uit onderzoek gebleken. De financiering van de gezondheidszorg is dan ook via de afdracht van premies in belangrijke mate gericht op individuele investering in eigen welzijn. Volgens het Centraal Bureau voor de Statistiek wordt 90% van de 2500 gulden, die per jaar per hoofd van de bevolking aan gezondheidszorg wordt uitgegeven, op deze wijze opgebracht. Daartegenover staat, dat afwegingen over de kosten van en in de gezondheidszorg in toenemende mate bij de Overheid lijken te belanden. Deze blijkt vaak meer geïnteresseerd in de hoogte van bedragen dan in de inhoudelijke kant, een puur financiële benadering die door Woody Allen ooit is samengevat in de zin: "Dying is an excellent way to cut down on expenses." Illustratief hiervoor is de discussie rond de onaanvaardbare werkdruk van verpleegkundigen. Dit is een zorginhoudelijk probleem, dat door de Overheid lange tijd vooral financieel is benaderd. Niet de vraag: "Hoe lossen we dit op en wat is de rol van de premiebetaler daarin" stond centraal, maar het probleem: "Meer premie is meer loon en dus via de koppeling druk op uitkeringen". Het ziektekostenvraagstuk van Volksgezondheid werd een uitkeringenvraagstuk van Sociale Zaken. Premiebetalers, zorgverleners en ziektekostenverzekeraars bleven in de kou en met de acties zitten.

Gezondheidszorg wordt beter. Er is reden aan te nemen, dat de meeste mensen dit willen en bereid zijn ervoor te betalen. Het is de vraag, of de politiek en de politieke partijen deze afweging van de mensen moeten overnemen. Ik zou ervoor willen pleiten, dat de financiële dilemma's in de gezondheidszorg worden gelegd

bij de gezondheidszorg zelf. Dit zal leiden tot meer differentiatie in verzekeringsvormen, prijzen, contracten en beschikbaarheid van behandelingen. Dit is niet erg, als de politiek zijn kruit bewaart voor het bevaken van een goed verzekeringsniveau voor allen en de bijbehorende financiële solidariteit.

In de huidige gezondheidszorg leidt ook en vooral succes tot problemen en ik heb er enkele genoemd. Als de nabehandeling met 5FU en levamisol ook van nut blijkt bij minder ver voortgeschreden stadia van coloncarcinoom en bij rectumcarcinoom; en daar lijkt het op, wordt het succes nog groter en zullen jaarlijks wellicht 1000 mensen met deze ziekte extra genezen kunnen worden. Uit de getallen is echter tevens duidelijk geworden, dat ook daarmee het probleem van dikke darm kanker verre van opgelost is. Het wordt dus tijd om de zaak meer fundamenteel te benaderen, ons te wenden tot het onderzoek naar de toedracht van de misdaad en daartoe echt in de crypt af te dalen.

Hoofdstuk VI. De Toedracht.

Het slijmvlies van de dikke darm is geen aaneengesloten tapijt van cellen, maar bezit een groot aantal buisvormige uitstulpingen naar buiten, crypten geheten. Waar het slijmvlies mede door de passerende darminhoud voortdurend aan slijtage onderhevig is, min of meer zoals bij een tapijt waarover gelopen wordt, vindt in de crypten productie van cellen plaats, die de kale plekken van een nieuwe bedekking voorzien. Celaanmaak is dus één van de belangrijkste functies van de crypten. Onder normale omstandigheden worden per dag in de crypten net zoveel nieuwe cellen aangemaakt als er door slijtage aan het oppervlak verloren gaan. Op wonderbaarlijke wijze blijft op deze manier het systeem precies in evenwicht.

In geval van tumorgroei gaat dit evenwicht verloren. Er worden meer cellen gemaakt dan nodig zijn. Deze cellen hopen zich op en er ontstaat een adenomateuze poliep. Hierbij zal het vaak niet blijven. In de poliep kunnen zich kwaadaardige cellen ontwikkelen. In dat geval gaat het niet meer alleen om een teveel aan cellen, maar ook om cellen met een abnormaal gedrag. Zij blijken in staat de omgevende weefsels binnen te dringen, een proces dat bekend staat als invasie en met lymfe en bloed naar elders uit te zaaien, een proces dat metastasering heet. Tijdens deze processen treedt wisselwerking op met andere

systemen in ons lichaam, zoals dat van de stolling en de afweer, met de bedoeling de tumorgroei tot staan te brengen. Deze wisselwerking zal echter niet verhinderen, dat het kwaadaardig gezwel zich zal ontwikkelen tot een omvang en uitgebreidheid, die niet met het leven verenigbaar is.

Met deze beschrijving kom ik tot de kern van het Geheim van de Ontaarde Crypt. Duidelijk wordt, dat er eigenlijk 2 geheimen zijn, het hoe en waarom van het ontstaan van poliepen uit normaal slijmvlies en het hoe en waarom van het ontstaan van carcinomen in poliepen. Over die hoe's en waarom's gaat het en het is de moleculaire biologie, die ons het begin van antwoorden op deze vragen heeft verschaft.

In een misdaadroman komen speurders voor, die zich in het bijzonder bezighouden met het afnemen en bestuderen van vingerafdrukken. In het biochemisch speurwerk wordt de rol van dactyloscopisten ingenomen door de moleculair biologen. Hun vingerafdrukken bevinden zich in het erfelijk materiaal, dat in de vorm van DNA in de celkern aanwezig is. Met verbazingwekkende precisie zien zij kans afwijkingen in dit DNA in kaart te brengen en de betekenis daarvan voor het gedrag van cellen te ontrafelen.

Kanker van de Dikke Darm : Genetische Veranderingen

<u>normale cellen</u>	<u>functie</u>	<u>kanker cellen</u>
proto-oncogenen (RAS, myc, etc.)	<u>groeibevorderend:</u> groeifactoren receptoren signaal transductie kerneivitten	<u>activatie</u> mutatie translocatie amplificatie
anti-oncogenen (suppressor genen) (Rb, FAP etc.)	<u>groeiremmend:</u> kerneivitten anti-angiogenese	<u>inactivatie</u> mutatie deletie

Allereerst zijn daar de proto-oncogenen. Dit zijn stukjes DNA, waarvan vermoed wordt, dat ze iets met de ontwikkeling van kanker te maken hebben. In normale staat zijn deze genen onder andere van belang voor normale groeiprocessen van de cel, zoals het opvangen, doorgeven en verwerken van groeistimulerende prikkels. Verhoogde of veranderde activiteit van proto-oncogenen kan cellen tot kwaadaardige groei aanzetten. Naast proto-oncogenen zijn er ook anti-oncogenen. Deze stukjes DNA beschermen juist tegen het ontstaan van kanker. Zij onderdrukken abnormale groei en heten dan ook wel suppressor genen. Hun precieze functie is nog vrijwel onbekend; van één suppressor gen is gesuggereerd, dat het de voor kwaadaardige groei zo kenmerkende bloedvatnieuwvorming zou onderdrukken. In tegenstelling tot bij proto-oncogenen zal juist verlaagde activiteit of verlies van anti-oncogenen tot kwaadaardige groei kunnen bijdragen. Oncogenen en anti-oncogenen zijn belangrijke determinanten in de delicate balans, die ons lichaam in staat stelt tot nauwgezet aan de behoefte aangepaste groeiprocessen.

Kanker van de Dikke Darm : Genetische Veranderingen

<u>genetische</u> <u>afwijkingen</u>	<u>adenomateuze</u> <u>poliepen</u>		<u>carcinomen</u>
	<u>klasse I</u>	<u>klasse II</u>	
mutatie RAS	42%	57%	47%
deletie chr.5	29%	29%	36%
deletie chr.17	6%	24%	75%
deletie chr.18	11%	47%	73%

klasse I : geen tekenen van kwaadaardigheid,
meestal klein (66% < 2 cm)

klasse II: met tekenen van kwaadaardigheid,
meestal groot (95% > 2 cm)

bron: Vogelstein et al, NEJM 1988; 319: 525-532.

Gewapend met deze noodzakelijkerwijs zeer oppervlakkige beschrijving van de genetische basis van kanker, kijken we nu naar poliepen en carcinomen van de dikke darm en stellen de vraag, of we iets van deze mogelijke DNA afwijkingen kunnen terugvinden en of de goedaardige gezwellen daarin van de kwaadaardige

verschillen. Het antwoord is voorlopig ja en nee. Om dit te illustreren maak ik gebruik van gegevens van onderzoekers uit de Verenigde Staten, die in samenwerking met de Universiteit van Leiden genetische veranderingen bestudeerden bij poliepen en bij carcinomen van de dikke darm. De poliepen werden daarbij nog naar grootte en mate van maligne ontaarding onderscheiden. Van de proto-oncogenen blijkt het RAS-oncogen van betekenis. Bij ongeveer 50% van zowel de goedaardige als de kwaadaardige tumoren werd een abnormaal RAS-oncogen aangetroffen. Wat betreft de mogelijke rol van anti-oncogenen werd gekeken naar verlies van delen van de chromosomen 5, 17 en 18. Verlies van delen van chromosoom 5 werd bij ongeveer één derde van de goedaardige en kwaadaardige gezwellen gezien. Dit verlies trad op in het gebied van chromosoom 5, waar zich ook het gen voor de eerder besproken erfelijke vormen van polyposis coli bevindt. Verlies van delen van chromosoom 17 en 18 was frequent bij carcinomen en minder frequent bij poliepen, met name de kleinere vormen.

Deze en soortgelijke gegevens zijn zo interessant, omdat ze ons voor het eerst een blik gunnen in het binnenste van de ontaarde crypt. Die blik laat ons kennelijk niet de hele ruimte overzien en geeft ons nog niet alle antwoorden. We weten nu, dat wellicht één proto-oncogen, het RAS-oncogen en wellicht 3 suppressor genen, gelokaliseerd op de chromosomen 5, 17 en 18 een rol spelen bij het ontstaan van goedaardige en kwaadaardige gezwellen van de dikke darm. Het gehele Geheim wordt ons echter niet onthuld. Geen van de gevonden afwijkingen is kenmerkend voor carcinomen in vergelijking met poliepen of voor poliepen in vergelijking met normaal slijmvlies. Veertig procent van de heel kleine poliepen vertoont géén enkele afwijking in het RAS-oncogen of op de 3 genoemde chromosomen. Wat zich precies bij de overgangen van normaal slijmvlies naar premaligne slijmvlies naar goedaardige poliepen naar kwaadaardige carcinomen voltrekt, blijft dus toch nog voor een belangrijk deel aan ons gezichtsveld onttrokken.

Moleculair biologisch onderzoek is niet slechts spelerei voor ambitieuze onderzoekers. Inzicht in de betrokkenheid van genen en genproducten bij het ontstaan van abnormale groei kan leiden tot geheel nieuwe vormen van diagnostiek en therapie. Voor de diagnostiek kan men denken aan het maken van individuele risicoprofielen voor dikke darm kanker op basis van het al of niet

aanwezig zijn van bepaalde genetische afwijkingen. Als geactiveerde oncogenen voor het ontstaan van kanker belangrijk zijn, kan worden getracht deze te blokkeren met zogenaamde antisense oligonucleotiden, bijvoorbeeld op de wijze zoals recent in relatie tot de blokkade van het AIDS-virus is gesuggereerd. Suppressor-genen spelen kennelijk een natuurlijke rol bij de onderdrukking van kanker. Wetenschap over hoe zij dat doen, bijvoorbeeld voor welke groeiremmende factoren zij verantwoordelijk zijn, kan leiden tot een geheel nieuwe klasse van anti-kanker middelen. Er staat ons nog een spannende toekomst te wachten.

Hoofdstuk VIII. De Speurder.

Aan de oever van een snelstromende rivier ergens in Afrika staan 2 idealisten, een arts en een wetenschapper. Plotseling zien zij een vanhopig spartelend kind voorbij drijven. Zij springen in het water, het kind wordt gered. Kort daarna, alweer een kind in het water. Met vereende krachten worden zo diverse kinderen aan land en tot leven gebracht. De arts zegt: "Ik denk, dat het nuttig is hier een eerste hulp post in te richten." Waarop de wetenschapper antwoordt: "Ik ga boven aan de waterval maar eens kijken, wie die kinderen in het water gooit."

Traditioneel bekommert de arts zich om helpen, de wetenschapper om begrijpen. De klinisch onderzoeker kenmerkt zich door aandacht voor beide invalshoeken. Hoewel hij daarbij the best of two worlds lijkt te hebben, levert dit tegelijkertijd het probleem op, dat hij op beide fronten niet voor vol wordt aangezien. Voor de collega-arts is hij teveel de onderzoeker, die met studies, trials, informed consent en extra bloedprikken komt aanzetten; voor de preklinische wetenschapper is hij de goedwillende amateur, die als het moeilijk wordt toch een biomedicus inschakelt om het onderzoek in goede banen te leiden. Deze karikatuur heeft, zoals elke karikatuur, een bepaald waarheidsgehalte. De academisch medisch specialist beheerst niet de dactyloscopie noch is hij de politie-psycholoog voor slachtofferhulp. Wat hem kenmerkt is het vermogen wetenschap en patientenzorg te integreren in een handelwijze, die aan beide ten goede komt. De karikatuur heft zich dan op in een nieuw portret, dat van de klinisch onderzoeker, die met concrete patienten als vertrek- en eindpunt wetenschap bedrijft. In deze rede heb ik getracht dat portret nader kleur en glans te geven.

Navoord

Uiteraard is het portret van een klinisch onderzoeker een groepsportret. Velen zijn daarin opgenomen, elk met een eigen rol en bijdrage. Dat ik bij het samenstellen van dit portret wat vereenvoudiging heb moeten aanbrengen, spreekt voor zich. Niemand mag er dan ook belediging of recht aan ontleen. En verder, een goed portret spreekt voor zichzelf en ik zal er dus geen woorden meer aan wijden.

Een groepsportret is een weergave van het hier en nu; verleden en achtergrond komen niet goed uit de verf. De verleiding is groot dit goed te maken door nog een groot aantal anderen in woord en beeld te laten passeren. Ik zal dit niet doen. Ik zal er slechts 3 noemen, die ik in het bijzonder als mijn leermeesters beschouw en die bovendien de drie landstreken vertegenwoordigen, die voor mijn loopbaan van betekenis zijn geweest.

Frits Keuning, indertijd hoogleraar Histologie en Microscopische Anatomie in Groningen, leerde mij experimenteel onderzoek te zien als onderdeel van en dienstbaar aan de exploratie van fundamentele biologische concepten en hypothesen. Hij zocht inzicht, geen kunstjes en dat is niet zo vanzelfsprekend als het lijkt.

Emil J. Freireich, indertijd hoofd van het Department of Developmental Therapeutics van het M.D. Anderson Cancer Center in Houston, Texas, leerde mij dat elke patient een potentieel voorwerp en onderwerp van onderzoek is. Zijn optimisme, dat alleen op deze wijze kanker overwonnen kan worden, was niet hol maar gevuld met creativiteit en dat is niet zo vanzelfsprekend als het lijkt.

Van Guus Flendrig, tenslotte, heb ik al doende kunnen leren, hoe in de complexe wereld van de academie een visie op een afdeling Interne Geneeskunde tot werkelijkheid kan worden gemaakt. Dankzij hem heeft Maastricht nu een sterke, niet uiteengevallen academische Interne Geneeskunde en dat is niet zo vanzelfsprekend als het lijkt.

In deze 3 leermeesters wil ik allen danken, die in het verleden of op de achtergrond aan mijn ontwikkeling en die van de Haematologie en Oncologie in Maastricht hebben bijgedragen.

En de familie dan? Wel, van je familie moet je 't hebben en zij weten wat ik daarmee bedoel.

Groepsportret van Oncologische Studies in Maastricht 1990

Aneuploidie en Cytokinetiek van Tumoren en hun Voorstadia

- colon Leopold Engels (Sittard)
 Cor Baeten (Heelkunde)
 Fré Bosman (Pathologie)
 Frank Kubben
 Annie Peeters-Haesevoets (KWF)
- long Guul ten Velde (Longziekten)
 Monique Tinnemans (KWF), Marie-Hélène Lenders (KWF)
- Hodgkin Harrie Schouten
 Frank Erdkamp (Eindhoven)
 Wim Breed (Eindhoven)
- mamma Pierre Hupperets
 Michèle Geebelen-Reijnders
- overall Bert Schutte (Celbiologie)

Angiogenese en Stolling in Relatie tot Kanker

Hera Lichtenbeld
Annemarie ten Haaft
Karly Hamulyák
Rietje van Dam (Biochemie)
Puck Muller (Biochemie)

Klinische Studies

beenmergtransplantatie : Dick van Rhenen, haematologen/oncologen
Verpleegkundigen A3, Suzanne Joosten

phase II/III studies Haematologie/Oncologie:

Arno Smals, haematologen/oncologen
Oncologische specialisten AZM
Jacques Wils (Roermond), IKL collegae en
medewerkers
Sylvia Gort, Nicole Bakker, Anny Peeters

anti-emetica : Marijke van Dongen-Bots
Verpleegkundigen, Dagcentrum

kwaliteit van leven : Jean Simons
Harrie Hillen (Eindhoven), ROZON collegae

altijd en overall : Mieke Haemers

Tenslotte nog dit. Wie van U wat eerder deze aula binnenkwam, kon luisteren naar muziek. Bruno Walter, 76 jaren oud en leerling van Gustav Mahler, begeleidde de Britse alt Kathleen Ferrier in het laatste lied van Das Lied von der Erde. Dit is één van de laatste opnamen van Ferrier, korte tijd daarna overleed zij, 41 jaren oud, aan keelkanker. Abschied heet dit lied, Abschied was het voor de jonge Kathleen Ferrier, afscheid nemen hoort bij mijn soort patienten en bij mijn vak. Met dit lied en deze uitvoering heb ik deze driëfveer willen aangeven.

Verwijzingen

1. Vademecum Gezondheidsstatistiek Nederland 1989. Uitgever CBC en Ministerie WVC, 1989.
2. Einhorn LH. Improvements in fluorouracil chemotherapy. J Clin Oncol 1989; 7: 1377-1379.
3. Ernstoff MS. Fluorouracil, interferon-alpha and colon cancer: rational pursuit of synergism between antimetabolites and biologicals. J Clin Oncol 1989; 7: 1764-1765.
4. Ardalan B et al. A randomized phase I and II study of short-term infusion of high-dose fluorouracil with or without PALA in patients with advanced pancreatic and colorectal cancer. J Clin Oncol 1988; 6: 1053-1058.
5. Trock B et al. Dietary fiber, vegetables and colon cancer: critical review and meta-analysis of the epidemiologic evidence. J Natl Cancer Inst 1990; 82: 650-661.
6. Cannon-Albright LA et al. Common inheritance of susceptibility to colonic adenomatous polyps and associated colorectal cancers. N Engl J Med 1988; 319: 533-536.
7. Moertel CG et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. N Engl J Med 1990; 322: 352-358.
8. Buyse M et al. Adjuvant therapy of colorectal cancer. Why we still don't know. JAMA 1988; 259: 3571-3578.
9. Newmark HL et al. Colonic hyperplasia and hyperproliferation induced by a nutritional stress diet with four components of Western-style diet. J Natl Cancer Inst 1990; 82: 491-496.
10. Weinberg RA. Oncogenes, anti-oncogenes and the molecular bases of multistep carcinogenesis. Cancer Res 1989; 49: 3713-3721.
11. Vogelstein B et al. Genetic alterations during colorectal tumor development. N Engl J Med 1988; 319: 525-532.
12. Nowell PC. Molecular events in tumor development. N Engl J Med 1988; 319: 575-577.